

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

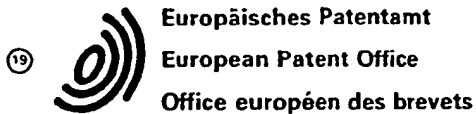
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 170 228 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 85109432.6

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 F 9/38**
C 07 F 9/40, C 07 F 9/58
C 07 F 9/65, A 61 K 31/66

(22) Anmeldetag: 26.07.85

(30) Priorität: 02.08.84 DE 3428524

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.02.86 Patentblatt 86/6

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

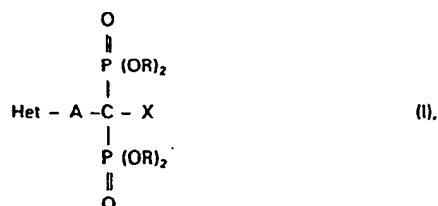
(71) Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

(72) Erfinder: Bosies, Elmar, Dr. rer. nat.
Delpstrasse 11
D-6940 Weinheim(DE)

(72) Erfinder: Gall, Rudi, Dr. phil.
Ulmenstrasse 1
D-6945 Hirschberg 1(DE)

(54) **Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.**

(57) Die Erfindung betrifft Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

Het einen Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Thiazol-, Pyridin-, 1,2,3-Triazol-, 1,2,4-Triazol- oder Benzimidazol-Rest, der gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, eine gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituierte Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkyl, Nitro, Amino oder Aminoalkyl substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann.

A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,

X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino
und

R Wasserstoff oder Alkyl
bedeuten,
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

EP 0 170 228 A1

Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

In der DE-OS 32 03 308 sind Aryl-ethan-diphosphonate, z.B. das Thienyl-ethan-diphosphonat mit ausgeprägter antiinflammatorischer Wirkung beschrieben. In der EP-A 0 084 822 sind u.a. Pyrazol-alkyl-diphosphonate mit antiarthritischer Wirkung beschrieben.

In der DE-PS 18 13 659 sind Diphosphonsäurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindung, in denen die Alkylkette durch einen aromatischen heterocyclischen Rest substituiert ist, auch diese Wirkung zeigen und darüber hinaus als gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochenauf- und -abbau gestört ist, d.h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z.B.

Osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew u.a. Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis und der degenerativen Arthrose.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach
Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

Het einen Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Thiazol-, Pyridin-, 1,2,3-Triazol-, 1,2,4-Triazol- oder Benzimidazol-Rest, der gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, eine gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituierte Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkyl, Nitro, Amino oder Aminoalkyl substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann.

A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,

X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino

und

R Wasserstoff oder Alkyl

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

Alkyl bedeutet in allen Fällen für sich oder bei dem Rest Alkoxy einen Kohlenwasserstoffrest mit 1-4 C-Atomen. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl- und Isopropylgruppe. Unter einer Acylgruppe versteht man Reste mit 1-6 C-Atomen, insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl und Valeroyl, vorzugsweise jedoch Acetyl und Propionyl.

Unter Halogen sind Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor und Brom, zu verstehen.

Die Kette A bedeutet bevorzugt $-(CH_2)_n-$ mit $n = 2 - 5$, $-CH-(CH_2)_m-$ mit $m = 2 - 5$, $-CH=CH-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, insbesondere die aufgeführten gesättigten Reste.

Der Substituent X bedeutet vorzugsweise Hydroxy oder Amino, insbesondere Hydroxy.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

Für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I OH bedeutet, stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



(II),

in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphonsäure verseift, oder

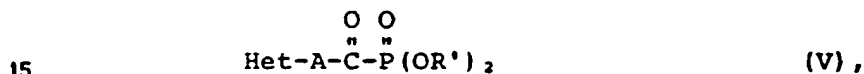
1 b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



5 in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV

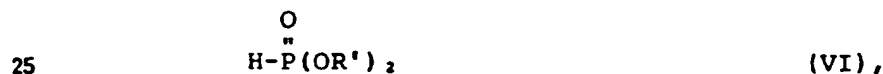


10 in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat
der allgemeinen Formel V

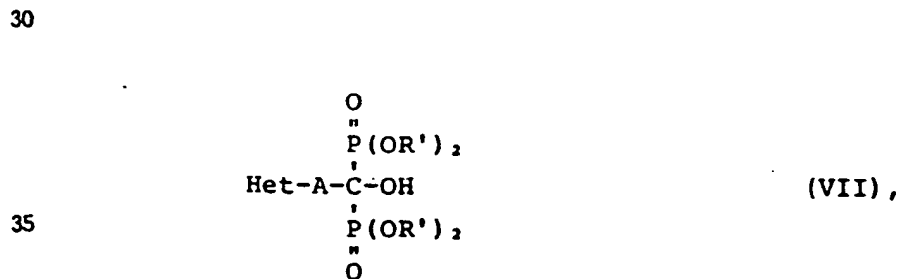


in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen
haben,

20 umsetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allge-
meinen Formel VI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Di-
phosphonat der allgemeinen Formel VII



in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

c) ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII

Het-A-Z

(VIII),

in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkyl-carboxamidogruppe darstellt,

mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX

PT,

(IX),

in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend verseift,

oder

für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X

Het-A-Y

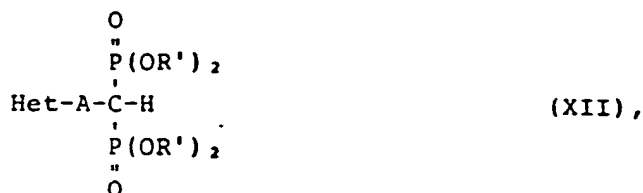
(X),

0170228

in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y einen reaktiven Rest wie z.B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XII



in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift.

Die bei Verfahren a) eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel II werden mit 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol phosphoriger Säure und 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol Phosphortrihalogenid bei Temperaturen von 80 - 130°C, vorzugsweise 100 - 110°C umgesetzt. Man kann die Reaktion auch in Gegenwart von Verdünnungsmitteln wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Chlorbenzol, Tetrachlorethan oder auch Dioxan durchführen. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser, zweckmäßigerweise jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsäure. Phosphorige Säure und Phosphortrihalogenid können in dieser Reaktion durch Phosphorpentoxid, Phosphorpentahalogenid bzw. Phosphoroxihalogenid ersetzt werden.

(DE-A 21 30 794, DE-A 26 58 961, DE-A 27 02 631 und DE-A 29 43 498)

Bei Verfahren b) läßt man das Säurechlorid der allgemeinen Formel III mit dem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20 - 40°C zur Reaktion kommen. Man kann ohne Lösungsmittel oder auch in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Methylenchlorid arbeiten. Das als Zwischenprodukt entstehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel V kann isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden. Die anschließende Reaktion führt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise einem sec. Amin wie z.B. Dibutylamin bei einer Temperatur von 0 bis 60°C, vorzugsweise bei 10 - 30°C durch.

Bei Verfahren c) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel VIII mit phosphoriger Säure bei Temperaturen von 110 - 180°C um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Diglykoldimethylether oder Diglykoldiethylether durchgeführt werden. Man kann die Nitrile jedoch auch mit einem Phosphortrihalogenid, z.B. Phosphortribromid oder Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen von 20 - 80°C zur Reaktion bringen. Iminoether der allgemeinen Formel VIII läßt man mit Dialkylphosphiten vorzugsweise in Gegenwart äquimolarer Mengen Natrium in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Dioxan oder auch Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels stattfindet. Säureamide der allgemeinen Formel VIII kann man in inerten Lösungsmitteln wie z.B. halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Ethern wie z.B. Diethylether mit einem Gemisch aus Phosphorpentahalogenid /phosphoriger Säure oder auch Oxalylchlorid/Trialkylphosphit umsetzen.

Bei Verfahren d) setzt man den Methylenphosphonsäureester der allgemeinen Formel XI in Form seines Natrium- oder Kalium-

salzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem entsprechenden Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40°C vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalisalz wird ohne Isolierung mit dem entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei 20 - 110°C.

Die bei den Verfahren b), c) und d) gegebenenfalls anfallenden Tetraalkylester können zu Diestern oder den freien Tetrasäuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht in der Regel dadurch, daß man den Tetraalkylester mit einem Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.

Hierbei entsteht das symmetrische Diester/Dinatriumsalz, das gegebenenfalls durch einen sauren Ionenaustauscher in die Diester/Disäure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu freien Diphosphonsäuren geschieht in der Regel durch Kochen mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure. Man kann jedoch auch eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien Diphosphonsäuren können umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensäurealkylestern wieder in die Tetraalkylester überführt werden. Die freien Diphosphonsäuren der allgemeinen Formel I können als freie Säuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkalisalze isoliert werden. Die Alkalisalze lassen sich in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Methanol oder Wasser/Aceton gut reinigen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls nachträglich ineinander überführt werden. Sie können z.B. alkyliert oder acyliert werden oder, wenn X in der allgemeinen Formel I eine unsubstituierte Aminogruppe bedeutet, durch Diazotieren in die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $X = OH$ umgewandelt werden. Durch hydrogenolytische

Abspaltung einer N-Benzylgruppe lassen sich z.B. die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I darstellen.

Als pharmakologisch verträgliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die man in üblicher Weise z.B. durch Neutralisation der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, wässrigem Ammoniak oder Aminen wie z.B. Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral und parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen etc. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 - 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 - 200 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und den durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonate:

1-Hydroxy-5-(1H-2-imidazolyl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1.3H-5-methyl-imidazolin-2-on-4-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1.3H-5-methyl-imidazolin-2-on-4-yl)butan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1.3H-5-methyl-imidazolin-2-on-4-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(1.3.5-Trimethyl-imidazolin-2-on-4-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

4-(1.3.5-Trimethyl-imidazolin-2-on-4-yl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure

5-(1.3.5-Trimethyl-imidazolin-2-on-4-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1.2.4-triazol-3-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1.2.4-triazol-3-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1.2.4-triazol-1-yl)butan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1.2.3-triazol-4-yl)butan-1.1-diphosphonsäure

0170228

- 11 -

1-Hydroxy-4-(1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)butan-1.1-diphosphon-
säure

4-(1-Benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphon-
säure

3-(5-Amino-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphon-
säure

5-(5-Amino-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphon-
säure

3-(5-Amino-1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypropan-
1.1-diphosphonsäure

5-(5-Amino-1-methyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypentan-
1.1-diphosphonsäure

3-(5-Amino-1-benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypropan-
1.1-diphosphonsäure

5-(5-Amino-1-benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxypentan-
1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1.2.3-triazol-1-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-5-(1.2.3-triazol-1-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphon-
säure

4-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(2-thiazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(4-thiazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(5-thiazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Acetylamino-4-thiazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Amino-4-thiazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

4-(2-Amino-4-thiazolyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Amino-4-thiazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

5-(1-Methyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-propionyloxypentan-1.1-diphosphonsäure

5-(1-Benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-propionyloxypentan-1.1-diphosphonsäure

5-(1-Benzyl-1.2.3-triazol-4-yl)-1-hydroxy-2.4-pentadien-1.1-diphosphonsäure

0170228

- 13 -

1-Hydroxy-5-(1.2.3-triazol-2-yl)pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(1.2.3-triazol-2-yl)butan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(1-methyl-2-benzimidazolyl)propan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentan-1.1-diphosphon-
säure

3-(5-Benzimidazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(5-Benzimidazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(2-methyl-5-benzimidazolyl)propan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-5-(2-methyl-5-benzimidazolyl)pentan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-3-(6-methyl-5-benzimidazolyl)propan-1.1-diphosphon-
säure

1-Hydroxy-5-(6-methyl-5-benzimidazolyl)pentan-1.1-diphosphon-
säure

3-(2.6-Dimethyl-5-benzimidazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-
diphosphonsäure

5-(2.6-Dimethyl-5-benzimidazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-
diphosphonsäure

..... 5-(2-Benzimidazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(1.3H-Benzimidazolin-2-on-5-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(1.3H-Benzimidazolin-2-on-5-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(1.3-Dimethylbenzimidazolin-2-on-5-yl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(1.3-Dimethyl-benzimidazolin-2-on-5-yl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

1-Acetoxy-3-(4-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Amino-3-(4-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Dimethylamino-3-(4-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Acetamido-3-(4-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

3-(4-Imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Acetoxy-5-[1-benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]pentan-1.1-diphosphonsäure

1-Amino-5-[1-benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]pentan-1.1-diphosphonsäure

5-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]-1-methylaminopentan-1.1-diphosphonsäure

3-(4-Imidazolyl)-1-propionyloxypropan-1.1-diphosphonsäure

0170228

- 14 a -

1-Hydroxy-3-(2-methyl-4-thiazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(2-methyl-5-thiazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(2-methyl-4-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-4-(4-imidazolyl)butan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(3-methyl-4-isoxazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

3-(3-Chlor-5-isoxazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(3-methoxy-5-isoxazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

1-Hydroxy-3-(2-methyl-4-oxazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

3-(4.5-Dimethyl-2-oxazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

4-(4.5-Dimethyl-2-oxazolyl)-1-hydroxybutan-1.1-diphosphonsäure

5-(4.5-Dimethyl-2-oxazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

3-(2-Benzyl-4-oxazolyl)-1-hydroxypropan-1.1-diphosphonsäure

5-(2-Benzyl-4-oxazolyl)-1-hydroxypentan-1.1-diphosphonsäure

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Verbindungen fallen in der Regel als hochschmelzende Festprodukte an, deren Struktur durch H- und P-NMR-Spektroskopie gesichert wurde.

Beispiel 1

1-Hydroxy-3-(4-imidazolyl)propan-1.1-diphosphonsäure

3.53 g (20 mMol) 3-(4-Imidazolyl)propionsäure-hydrochlorid werden mit 2.26 g phosphoriger Säure in 10 ml Chlorbenzol unter Rühren auf 110°C erhitzt. Man tropft langsam 4.12 g (30 mMol) Phosphortrichlorid zu und erhitzt weitere 4 h auf 110°C. Nach Abkühlen wird das Chlorbenzol dekantiert und der Rückstand mit 15 ml 6 N Salzsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, versetzt mit Aktivkohle, filtriert und engt die Lösung ein. Den Rückstand nimmt man in 10 ml Wasser auf, stellt die Lösung mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf einen pH-Wert von 5.5 ein und versetzt so lange mit Methanol, bis kein weiterer Niederschlag mehr ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 3.23 g = 48 % d.Theorie
Die Substanz fällt als Mononatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

In analoger Weise erhält man durch Verwendung von

- a) 3-(3-Pyridyl)propionsäure
die 1-Hydroxy-3-(3-pyridyl)propan-1.1-diphosphonsäure
in einer Ausbeute von 25 %. Die Substanz fällt als Mononatriumsalz mit 1.5 Kristallwasser an.

[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]propionsäure (Fp. 110-112°C;
hergestellt durch Hydrierung der 3-[1-Benzyl-4-(1.2.3-
triazolyl)]acrylsäure)

die 3-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]-1-hydroxypropan-1.1-
diphosphonsäure in einer Ausbeute von 48 %. Die Substanz
fällt als Dinatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

- c) 5-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]valeriansäure (Fp. 83-85°C;
hergestellt durch Hydrierung der 5-[1-Benzyl-4-(1.2.3-
triazolyl)]-2.4-pentadiensäure)
die 5-[1-Benzyl-4-(1.2.3-triazolyl)]-1-hydroxypentan-1.1-
diphosphonsäure in einer Ausbeute von 53 %. Die Substanz
fällt als Dinatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

- d) 3-(4-Pyridyl)propionsäure
die 1-Hydroxy-3-(4-pyridyl)propan-1,1-diphosphonsäure
in einer Ausbeute von 56 %. Die Substanz fällt als
Mononatriumsalz mit 2 Kristallwasser an.

- e) 3-(2-Pyridyl)propionsäure
die 1-Hydroxy-3-(2-pyridyl)propan-1,1-diphosphonsäure
in einer Ausbeute von 54 %. Die Substanz fällt als
Mononatriumsalz mit 2 Kristallwasser an.

- f) 3-(2-Benzimidazolyl)propionsäure
die 3-(2-Benzimidazolyl)-1-hydroxypropan-1,1-di-
phosphonsäure in einer Ausbeute von 24 %. Die Sub-
stanz fällt als Mononatriumsalz mit 1.5 Kristall-
wasser an.

- 1 g) 5-(1-Methyl-1,2,3-triazol-4-yl)valeriansaeure
(Fp: 74-76°C) die 1-Hydroxy-5-(1-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)pentan-1,1-diphosphonsaeure in einer Ausbeute von 36 %. Die Substanz faellt als Dinatriumsalz mit 2 Kristallwasser an.
- 1 h) 3-(1-Methyl-1,2,3-triazol-4-yl)propionsaeure die 1-Hydroxy-3-(1-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1,1-diphosphonsaeure in einer Ausbeute von 50 %. Die Substanz faellt als Dinatriumsalz mit 2 Kristallwasser an.
- 1 i) 3-(1-Ethyl-1,2,3-triazol-4-yl)propionsaeure
die 3-(1-Ethyl-1,2,3-triazol-4-yl)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsaeure in einer Ausbeute von 54 %. Die Substanz faellt als Dinatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.
- 1 k) 3-[1-(4-Methylbenzyl)-1,2,3-triazol-4-yl]propionsaeure
die 1-Hydroxy-3-[1-(4-methylbenzyl)-1,2,3-triazol-4-yl]propan-1,1-diphosphonsaeure in einer Ausbeute von 40 %. Die Substanz faellt als Dinatriumsalz mit 1.5 Kristallwasser an.
- 1 l) 3-[1-(4-Aminomethyl-benzyl)-1,2,3-triazol-4-yl]propionsaeure (Fp: 207-210°C; hergestellt durch katalytische Hydrierung der 3-[1-(4-Cyanbenzyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-acrylsaeure (Fp: 168-170°C), die durch Oxidation des entsprechenden 3-[1-(4-Cyanbenzyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-acroleins (Fp: 152-155°C) erhalten wurde)
die 3-[1-(4-Aminomethyl-benzyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsaeure in einer Ausbeute von 41 %. Die Substanz faellt als Dinatriumsalz mit 1 Kristallwasser an.

Patentansprüche

1. Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

Het einen Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Thiazol-, Pyridin-, 1,2,3-Triazol-, 1,2,4-Triazol- oder Benzimidazol-Rest, der gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, eine gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituierte Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkyl, Nitro, Amino oder Aminoalkyl substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann.

A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,

X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino

und

R Wasserstoff oder Alkyl

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonaten der allgemeinen Formel I



in der

Het einen Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Thiazol-, Pyridin-, 1,2,3-Triazol-, 1,2,4-Triazol- oder Benzimidazol-Rest, der gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, eine gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituierte Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkyl, Nitro, Amino oder Aminoalkyl substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann.

A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,

X Wasserstoff, gegebenenfalls durch Acyl substituiertes Hydroxy, oder gegebenenfalls durch Alkyl- oder Acylgruppen substituiertes Amino

und

R Wasserstoff oder Alkyl

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) für den Fall, daß X eine OH-Gruppe bedeutet,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure und einem Phosphor-
halogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphon-
säure verseift,
oder

ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV



in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat
der allgemeinen Formel V

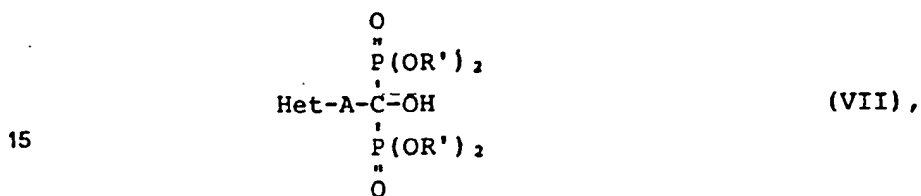


in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen
haben,

1 umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allge-
meinen Formel VI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Di-
phosphonat der allgemeinen Formel VII



in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,
20 reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester
zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,
oder

b) für den Fall, daß X eine gegebenenfalls durch Alkyl-
25 gruppen substituierte Amino-Gruppe bedeutet,

ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII



in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben
und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkyl-
carboxamidogruppe darstellt,

mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX



in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend verseift,

oder

c) für den Fall, daß X Wasserstoff bedeutet,

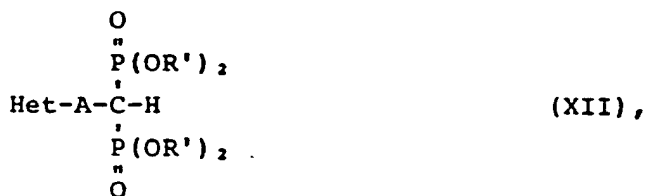
eine Verbindung der allgemeinen Formel X



in der Het und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y einen reaktiven Rest wie z.B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XII



in der Het, A und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,

1 umgesetzt,

anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Hydroxy-
Verbindungen acyliert, die NH_2 -Verbindungen alkyliert,
5 acyliert oder diazotiert sowie die erhaltenen Verbindungen
der Formel I in pharmakologisch verträgliche Salze
überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1
10 und übliche Träger- und Hilfsstoffe.

4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Be-
handlung von Calciumstoffwechselstörungen.

15

20

25

30

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0170228

EP 85 10 9432

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE																	
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)														
X	EP-A-0 085 321 (SCHERING A.G.) * Seite 1, Beispiele 13,14; Patentansprüche *	1-4	C 07 F 9/38 C 07 F 9/40 C 07 F 9/58 C 07 F 9/65 A 61 K 31/66														
D,X	EP-A-0 084 822 (SCHERING AG) * Seiten 2,3; Beispiele 4,5,8,11,12-22; Patentansprüche *	1-4															
D,Y	DE-A-1 813 659 (THE PROCTER & GAMBLE CO.) * Seiten 1,2; Seite 15, Patentansprüche *	1-4															
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)														
			C 07 F 9/00														
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.																	
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 23-10-1985	Prüfer BESLIER L.M.														
<table border="0"><tr><td>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</td><td>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td></tr><tr><td>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</td><td>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</td><td>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>A : technologischer Hintergrund</td><td></td></tr><tr><td>O : mündliche Offenbarung</td><td></td></tr><tr><td>P : Zwischenliteratur</td><td>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr><tr><td>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td></td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	A : technologischer Hintergrund		O : mündliche Offenbarung		P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist																
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument																
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument																
A : technologischer Hintergrund																	
O : mündliche Offenbarung																	
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument																
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze																	